

TEDUGLUTIDI

Revestive 5 mg, injektiokuiva-aine ja liuotin,
liuosta varten, Nycomed Danmark ApS

Revestive on ensimmäinen lääkevalmiste lyhytsuolioireyhtymän hoitoon. Vaikuttava aine teduglutidi on ihmisen glukagonin kaltaisen peptidi 2:n analogi. Revestiveä käytetään ihonalaisena injektiona aikuispotilaille edistämään ravintoaineiden ja nesteiden imeytymistä suolistosta.

Suolen toiminnan pettämisellä tarkoitetaan tilaa, jossa ohutsuoli ei kykene nesteen ja ravinteiden riittävään imeyttämiseen suolen tyypistysleikkauksen, sairauden tai synnynnäisen vaurion takia. Laajan suoliresektion aiheuttamaa suolen toiminnan pettämistä kutsutaan lyhytsuolioireyhtymäksi. Resektioleikkaus käynnistää suolessa adaptaatioprosessin, jossa jäljelle jääneen suolenosan toiminta tehostuu. Aikuisilla tämä prosessi kestää noin 1–2 vuotta. Adaptoituessaan suoli kuitenkin usein laajenee, mikä voi johtaa motiliteetin ja imeytymistoiminnan heikentymiseen sekä bakteerien liikkaisuuteen. Tällöin suolta voidaan joutua kaventamaan leikkauksella.

Lyhytsuolioireyhtymässä joudutaan turvautumaan parenteraaliseen ravitsemukseen, josta potilasta pyritään kuitenkin vieroittamaan aloittamalla suoleen annettava ravitus heti resektioleikkauksen jälkeen vähitellen osuutta kasvattaen. Mikäli suonensisäinen nesteenanto aiheuttaa siitä riippuvaiseksi jäävälle potilaalle vaikeita komplikaatioita, voidaan yksittäisissä tilanteissa harkita suolensiirtoa.

Lyhytsuolioireyhtymä on harvinainen tila: Euroopassa sitä arvioidaan sairastavan noin neljän ihmisen 100 000:sta. Teduglutidi on ensimmäinen lyhytsuolioireyhtymän hoitoon tarkoitettu lääkeaine. Se edistää ravintoaineiden ja nesteiden imeytymistä suolistosta. Revestiveä voidaan käyttää aikuispotilaille, joiden tila on vakaa resektion jälkeisen suolen adaptaation suhteen. Valmistetta annetaan kerran vuorokaudessa ihonalaisena injektiona. Hoidon teho arvioidaan 6 kuukauden

kuluttua, ja mikäli vastetta ei tällöin todeta, tulee hoito lopettaa. Vasteen ylläpitämiseksi tarvitaan todennäköisesti pysyvää teduglutidihoitoa.

Farmakologia

Teduglutidi on rekombinantti-DNA-tekniikalla *E. coli*-soluissa tuotettu ihmisen glukagonin kaltaisen peptidi 2:n (GLP-2) synteettinen analogi. GLP-2 on ileumin enteroendokriinisten L-solujen erittämä peptidi, joka lisää suoliston ja portaaliverenkiertoa, vähentää mahalaukun ja suoliston motiliteettia, estää mahahapon eritystä sekä edistää ravintoaineiden hyväksikäyttöä. Lisäksi se osallistuu ohutsuolen limakalvon ylläpitoon ja adaptiivisen kasvun säätelyyn.

Teduglutidi poikkeaa luontaisesta GLP-2:sta siten, että 33 aminohapon ketjun N-terminaaliosassa päässä alaniini on korvattu glysiinillä. Tällä on saavutettu resistenssi hajottavaa dipeptidyylipeptidaasi IV (DPP-IV) -entsyymiä kohtaan ja siten luontaisen peptidin 7:ää minuuttia merkittävästi pidempi, 2 tunnin puoliintumisaika. GLP-2:n tavoin teduglutidi sitoutuu G-proteiinikytkentäiseen GLP-2-reseptoriin, ja sillä uskotaan siten olevan luontaisen peptidin kaltainen vaikutus useiden kasvutekijöiden vapautumiseen.

Ei-kliinisissä tutkimuksissa teduglutidin on osoitettu lisäävän soluproliferaatiota ohutsuolen kryptoissa ja estävän enterosyyttien apoptoosia sekä siten kasvattavan suolen limakalvopinta-alaa lisäämällä villusten pituutta ja kryptojen syvyyttä.

Teho

Keskeisessä faasin 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 86 parenteraalista ravitsemusta tarvitsevaa lyhytsuolisyndroomapotilasta satunnaistettiin saamaan joko 0,05 mg teduglutidia painokiloa kohti tai lumelääkettä joka päivä 24 viikon ajan. Hoitovasteeksi määriteltiin vähintään 20 prosentin vähennys parenteraalisen ravitsemuksen määrässä viikolla 20 ja vähintään tämänsuuruisen vähentymän pysyminen viikolla 24. Tämä hoitovaste saavutettiin 63 %:lla (27/43) teduglutidia saaneista potilaista, plaseboryhmässä vastaava luku oli 30 %.

Jatkotutkimuksessa 88 (97 %) edellä mainittuun tutkimukseen ilmoittautuneista potilaista (37 teduglutidia ja 39 lumelääkettä saanutta sekä 12 potilasta, joita ei satunnaistettu edellisessä tutkimuksessa) sai 0,05 mg/kg teduglutidia vuorokaudessa enintään 2 vuoden ajan. Tämän tutkimuksen 6 kuukauden väliarviossa todettiin edellä määritellyn hoitovasteen säilyminen 91 %:lla (31/34) edellisessä tutkimuksessa teduglutidia ja 40 %:lla (17/43) lumelääkettä saaneista tai satunnaistamattomista potilaista.

Jatkotutkimuksessa tapahtuneesta potilaiden valikoitumisesta huolimatta on voitu päätellä, että teduglutidihoitolla vasteen saavuttavien potilaiden osuus kasvaa kuuteen kuukauteen saakka mutta ei juuri enää sen jälkeen. Toisaalta hoitovasteen saavuttaneilla potilailla teduglutidin tehon on osoitettu säilyvän vähintään vuoden hoidon ajan.

Turvallisuus

Haittavaikutustiedot perustuvat kliinisiin tutkimuksiin 109 potilaalla. Teduglutidia saaneista haittavaikutuksia raportoitiin 52 %:lla, lumelääkeryhmästä 36 %:lla. Yleisimpiä haittoja olivat vatsakipu ja vatsan pingottuneisuus (49 %:lla potilaista), hengitystieinfektiot, pahoinvointi, injektiokohdan reaktiot, päänsärky, oksentelu ja perifeerinen turvotus. Vakavina ja samalla yleisinä haittavaikutuksina raportoitiin haima- ja sappirakkotulehdusta sekä sappitie- ja suolitukoksia.

Prekliinisten tutkimusten ja suoliston limakalvoon kohdistuvan troofisen vaikutuksen perusteella on mah-

dollista, että ohut- ja/tai paksusuolen kasvainten riski on suurentunut. Tätä ei kuitenkaan ole pystytty sulkemaan pois tai vahvistamaan. Kliinisissä tutkimuksissa useilla potilailla havaittiin paksusuolen adenoomia, mutta niiden ilmaantuvuus teduglutidiryhmässä ei ollut lumelääkeryhmää suurempi. Revestive-hoitoa aloitettaessa täytyy kuitenkin tehdä potilaille kolonoskopia ja poistaa heiltä mahdolliset polyyppit. Hoito on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut gastrointestinaalinen maligniteetti 5 vuoden sisällä tai on jokin muu aktiivinen tai epäilty pahanlaatuinen sairaus.

Pohdinta

Teduglutidin avulla voidaan vähentää merkittävästi lyhytsuolioireyhtymästä kärsivän potilaan parenteraalisen ravitsemuksen määrää. Tämä vähennys on ollut pysyvä vielä vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta. Pitkäaikainen ravinnon anto suoneen aiheuttaa huomattavan komplikaatoriskin ja vaikuttaa potilaan elämänlaatuun. Siksi suoneen annettavan nesteen määrän ja hoitopäivien vähentymisellä on huomattava merkitys runsaasti parenteraalista ravitsemusta tarvitsevilla. Osa vähemmän suonensisäistä ravitsemusta tarvinneista potilaista on teduglutidihoitoin myötä pystytty vieroittamaan parenteraalisesta ravitsemuksesta kokonaan.

Vaikutusmekanismin mukaisesti yleisimmät teduglutidilla havaitut haitat ovat gastrointestinaalisia. Näistä erityisesti sappirakkoon, sappiteihin ja haimaan kohdistuvat vakavat haittavaikutukset sekä toisaalta tuntematon vaikutus suoliston kasvainriskiin pitkäaikaiskäytössä edellyttävät teduglutidin turvallisuuden osalta tarkkaa seurantaa ja jatkotutkimuksia. Niin ikään teduglutidin hoitovasteen säilyminen yli vuoden mittaisessa hoidossa odottaa vielä varmistusta. Lyhytsuolioireyhtymä on kuitenkin erittäin vakava sairaus, jonka hoitoon suolen adaptaatiota tukeva teduglutidi näyttää ensimmäisenä lääkevalmisteena tuovan merkittävän lisän. ■

Kirjallisuutta

Buchman AL. *Teduglutide and short bowel syndrome: every night without parenteral fluids is a good night.* *Gastroenterology* 2012; 143(6): 1416–20.

Revestive-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 30.8.2012. Valmistetta koskeva Euroopan julkinen arviontilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdestä Product information.